

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1925-1926. — N° 75

L'ACÉTYLARSAN

dans le traitement de la syphilis nerveuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert-André MARTIN

né le 2 décembre 1902, à Quarré-les-Tombes (Yonne)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

L'ACÉTYLARSAN

dans le traitement de la syphilis nerveuse

L'ACÉTYLARSAN

dans le traitement de la syphilis nerveuse



THÈSE

PRÉSENTÉE A

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 décembre 1925.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert-André MARTIN

né le 2 décembre 1902, à Quarré-les-Tombes (Yonne)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.	M. HUGOUNENQ.
Doyen	MM. J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, TESTUT,
FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	} MM.	BARD.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BÉRARD,
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.		NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales		DOYON.
Anatomie pathologique		COLLET.
Chirurgie opératoire		X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		PAVIOT.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.		ETIENNE MARTIN.
Pharmacologie		COURMONT (P.)
		PIC.
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.	X.
Puériculture et hygiène de la première enfance.	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUROUX	ROUBIER	SANTY.
GARIN.	TRILLAT	FAVRE	DUNET.
SAVY.	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.)	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT Lucien.	ROCHAIX	LEULIER.	NOEL.
PIERY.	CORDIER (V.)	MAZEL.	CORDIER (Pierre).
COTTE.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LÉPINE, président; NICOLAS, assesseur;
MM. FROMENT et SARVONAT agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je leur dois tout.
Ce modeste travail que je leur dédie
n'est qu'un bien faible témoignage de
ma profonde reconnaissance et de
mon affection infinie.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPINE

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
nous adressons nos respectueux re-
merciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÈGE SARVONAT

Qui a bien voulu s'intéresser à notre
travail et nous guider de ses conseils.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BÉRIEL ET DEVIC

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL ALIX

Nous avons toujours trouvé dans son
service l'accueil le plus favorable.
Dans des circonstances pénibles, il
nous a apporté une aide et un récon-
fort dont nous ne saurions trop le re-
mercier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PETITJEAN

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE DIJON

Il a été notre premier maître. Nous
avons suivi son enseignement pendant
un an ; nous lui devons beaucoup.
Qu'il trouve ici l'assurance de notre
profonde gratitude.

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE DIJON
ET DE LA FACULTÉ DE LYON.

A MES CHEFS, A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

C'est l'étude du traitement de la syphilis nerveuse par une médication récemment introduite en thérapeutique, l'Acétylarsan, qui fera l'objet de ce travail : produit récent, disons-nous, mais non pas nouveau, puisqu'il a déjà été l'occasion de plusieurs travaux dans le courant de ces dernières années.

Dans les Annales des Maladies Vénériennes de juillet 1923, M. Charles Laurent, de Saint-Etienne, publiait un certain nombre d'observations de malades traités à l'Acétylarsan, observations que M. Bouche reproduisait dans sa thèse, en les accompagnant de recherches pharmacologiques et physiologiques.

D'autres travaux ont encore été faits sur la question : une note de MM. Chatelier et Laurentier, touchant l'action de l'Acétylarsan sur le liquide céphalo rachidien des syphilitiques, se trouve dans les comptes rendus de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (octobre 1923).

La thèse de M. Mahoux, soutenue en novembre 1923, apportait une soixantaine d'observations personnelles et une étude d'ensemble dont nous nous sommes inspirés.

Plus récemment encore, M. Thorat nous a fixé sur la destinée de l'Acétylarsan dans l'organisme, et sur les lois qui régissent la fixation et l'élimination de ce corps.

Les études en cours de MM. Griolet et Hamon ont précisé les indications et les modes d'emploi du médicament.

Mais son étude clinique n'avait encore porté que sur des cas de syphilis récente, primaire ou secondaire. Les résultats obtenus, joints aux avantages que ce nouveau dérivé arsenical présente, nous ont donné l'idée de l'utiliser dans la Syphilis nerveuse.

Nous diviserons notre travail de la façon suivante :

Un premier chapitre sera consacré à des généralités touchant la Syphilis nerveuse et les divers traitements utilisés contre elle.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons l'Acétylarsan au point de vue chimique et pharmacologique.

Dans le chapitre III, nous publierons les observations que nous avons recueillies, celles qui nous ont été communiquées par MM. les Docteurs Alix, de Dijon ; Conches, de Clermont-Ferrand ; Ch. Laurent, de Saint-Etienne ; Riser, de Toulouse ; ce nous est une occasion de les en remercier, une fois de plus.

Dans le chapitre IV, nous envisagerons les résultats obtenus.

CHAPITRE I

LA SYPHILIS NERVEUSE ET SON TRAITEMENT

D'une statistique, déjà vieille, de Fournier, et que les années n'ont fait que vérifier; il résulte que le système nerveux est une des localisations les plus fréquentes de la Syphilis. Sur 3.429 cas observés par cet auteur, 1.085 étaient des manifestations nerveuses, 787 seulement des manifestations cutanées. La question soulevée, depuis, par Morel Lavallée, d'une affinité spéciale pour le tissu nerveux de certaines syphilis, n'a pas encore reçu de solution satisfaisante, et il semble bien que, jusqu'à plus ample informé, l'on puisse s'en tenir, à cet égard, à l'adage formulé par Fournier : « On ne doit qu'à soi-même la gravité de sa vérole ».

Il apparaît, par contre, que certaines circonstances individuelles (hérédité cérébrale, surmenage nerveux, intoxications surajoutées, artériosclérose, insuffisance du

traitement spécifique à ses débuts) puissent favoriser la localisation cérébro spinale des lésions syphilitiques, au moins quand cette localisation est précoce. Lorsqu'au contraire, cette précocité n'existe pas, on peut admettre, que dans l'immense majorité des cas, « la syphilis n'a nul besoin, n'a que faire de causes adjuvantes pour se porter sur le cerveau : elle existe, et c'est assez » (Fournier).

D'autre part, un fait n'est pas douteux et Fournier, dans ses Leçons l'avait déjà proclamé : il est des syphilis nerveuses qui résistent au traitement, et qui, par cette résistance, se classent en dehors du cadre normal de la syphilis. « Il est des neuropathies syphilitiques, disait cet auteur, qui n'obéissent pas à un traitement égal ou même supérieur à celui cependant efficace pour la guérison d'autres lésions nerveuses ou de lésions cutanées, muqueuses ou viscérales. »

On sait que l'hémiplégie, la paraplégie banales, d'origine syphilitique, peuvent céder rapidement au traitement, tandis que la paralysie générale, le tabès sont considérés comme très rebelles, sinon même comme irréductibles.

Quelle est la cause de ces réactions thérapeutiques différentes ? Les partisans de la pluralité des germes en ont tiré parti, et la discussion est revenue, une fois de plus, de la nature dermatrope ou neurotrope du germe. Mais on comprendrait la spécificité effective d'un sérum antisyphilitique préparé avec l'un des virus et restant inactif sur l'autre ; on saisit moins la différence d'action d'un corps chimique novarsenical qui serait puissant vis-à-vis du virus dermatrope et impuissant vis-à-vis du virus neurotrope, alors que ces deux virus sont doués de telles

affinités biologiques parallèles qu'ils engendrent la même lésion initiale, le chancre.

Il n'est nul besoin de faire appel à la pluralité des germes syphilitiques pour expliquer cette résistance de certaines syphilis nerveuses au traitement antisiphilitique : l'hémiplégie, la paraplégie syphilitiques sont fonction d'artérite syphilitique ; le spirochète est alors intravasculaire, la lésion n'est qu'artérielle, et si la cure est dirigée, précocement, avant la désorganisation trop grave du département nerveux tributaire, la guérison est à peu près assurée.

Mercure et arsenic peuvent, dans ce cas, atteindre directement le spirochète et agir sur lui comme ils le feraient, de façon analogue, au niveau du tissu cutané ou muqueux.

Il en sera tout autrement si le spirochète, et c'est la conception de M. Sicard en particulier, au lieu de se fixer sur la paroi vasculaire, se propage primitivement à l'intérieur même du parenchyme nerveux, ébauchant ainsi le processus de début du tabès ou de la P. G. La méningite chronique, inséparable de ces deux affections, est secondaire et tardive, et, quand la ponction lombaire permet de dépister les réactions anormales du liquide céphalo rachidien, le tréponème est depuis déjà trop longtemps fixé au sein du parenchyme nerveux. Il se trouve là au contact d'une constitution chimique particulière, d'un protoplasma nerveux riche en lécithines, en graisses phosphorées, en liquides divers. « L'arséno-résistance et la bismutho résistance de la Paralyse générale, disent encore MM. Sézary et Barbé, tiennent peut-être au fait que le tissu nerveux est doué d'un pou-

voir réducteur marqué, alors que la plupart des médications dirigées contre elle ne deviennent tréponémicides qu'après un processus d'oxydation qui ne peut se réaliser dans les centres nerveux. »

Il semble donc que l'on puisse actuellement, sans toutefois se hâter de trop schématiser les choses, grouper la neurosyphilis dans deux grands cadres cliniques : la syphilis nerveuse, artérielle primitive avec méningite concomitante et lésion parenchymateuse secondaire (types classiques de la neurosyphilis), la syphilis nerveuse parenchymateuse, avec méningo vascularite secondaire et méningite chronique (types dits parasymphilitiques).

Une médication poussée à l'extrême, un traitement intensif et précoce, peuvent agir en empêchant l'apport de nouveaux tréponèmes ; et, à condition que l'apparition de symptômes cliniques n'ait pas été trop brutale et si les désordres anatomiques tributaires sont réparables, la maladie peut encore se fixer. C'est ce que montre la proportion, incontestablement plus forte que jadis, de tabès cristallisés, arrêtés dans leur évolution. Peut-être pourra-t-on escompter également l'arrêt du processus de P. G.

Une conclusion à tirer de ces faits, c'est qu'on ne peut songer, en matière de syphilis nerveuse, à un code thérapeutique absolu. D'autres facteurs entrent encore en jeu, avec lesquels il faut compter : la susceptibilité du malade, sa tolérance vis-à-vis de tel ou tel agent thérapeutique, le stade de la maladie, son type évolutif, les renseignements fournis par les réactions humorales. Il n'y a pas une syphilis nerveuse : il n'y a que des syphilitiques nerveux et la logique commande qu'à des formes cliniques différentes, l'on oppose des traitements différents : des

tâtonnements sont nécessaires ; l'organisme exigeant, dans quelques cas, une accoutumance, un entraînement progressifs, ce sera à des modifications, soit dans le choix, soit dans la dose, soit dans la voie d'apport du médicament, qu'il faudra faire appel pour rétablir l'équilibre de tolérance ou d'adaptation. « Un idéal étant admis, disait Carle, il ne faut pas négliger les réalités en présence desquelles se trouve chaque jour le praticien. »

La thérapeutique antisypilitique, a été longtemps réduite au mercure, à l'iodure et à l'arsenic. En 1900 les arsenicaux furent présentés aux médecins, et leur remarquable efficacité contre les premières manifestations de la vérole fit d'abord naître d'immenses espoirs que l'avenir ne justifia pas. Néanmoins, si la « *therapia sterilisans magna* » est passée au rang des illusions sans lendemain, il n'en demeure pas moins établi que l'arsénothérapie est toujours au premier plan. Depuis deux ans, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi du bismuth.

Nous ferons une rapide étude d'ensemble de ces diverses médications :

Le Mercure a été longtemps le seul utilisé, lui et ses sels : sels solubles : biiodure et benzoate de mercure, en injections intramusculaires (0,02 à 0,04) ; cyanure de mercure en injections intraveineuses (0,01 à 0,02) ; sels insolubles : calomel en injections intramusculaires (0,05 à 0,10 tous les huit jours) dont l'action est plus rapide que celle de l'huile grise à 4 %. On l'a également administré par la voie gastrique : pilules au bichlorure, de Dupuytren ; pilules au biiodure de Ricord ; sirops de Gibert, de Boutigny ; liqueur de van Swieten — par la voie cutanée, en frictions, — par la voie rectale, en suppositoires.

Le Mercure peut avoir son utilité au cours des hémiplegies et des paraplégies, chez quelques tabétiques, mais conditionnellement seulement, et dans une certaine mesure chez les sujets à constitution floride et au début de leur maladie.

Si l'on s'adresse soit aux P. G., soit aux scléreux cérébraux ou médullaires avec paraplégie ou hémiplegie spasmodique, il devient inutile ou même nuisible. Inutile à petites doses parce qu'inefficace, il devient nocif par les troubles qu'il entraîne, si on le manie à fortes doses. Il ne peut être, dans tous les cas, qu'un pis aller en cas d'idiosyncrasie arsenicale.

La médication iodée et iodurée a comme principal représentant, l'iodure de potassium. Excellent résolutif des artérites, néoplasies syphilitiques, gommes, tubercules, syphilides hypertrophiques et végétantes, ce n'est pas un anti-infectieux à proprement parler.

Ces deux médications durent céder le pas à la thérapeutique arsenicale. Venus les premiers, l'atoxyl, l'hectine, l'arsacétine furent abandonnés quand en 1910 Ehrlich proposa le 606, salvarsan allemand ou arsénobenzène français. C'est le plus actif des corps de ce genre ; mais la complexité des manipulations nécessaires à préparer la solution destinée à être injectée dans les veines, les précautions dont il fallait s'entourer, la violence des réactions consécutives à son injection le firent abandonner à son tour et remplacer par le néosalvarsan ou novarsénobenzène ou 914. Il est sensiblement moins actif, mais beaucoup plus maniable, puisqu'injectable dans les veines en solution concentrée, et également moins toxique. Après lui d'autres arsenicaux ont vu le jour,

nous ne citerons parmi eux que 1116 ou Galyle Mou-
néyrat, le 102 ou Luargol, le Néosilbersalvarsan, utilisés
en injection intraveineuse en cas d'intolérance pour le
914, mais à faible dose (0,10 à 0,30), le Sulfarsénol de
Lebnhoff Wyld, peu toxique et injectable par la voie sous
cutanée, le 132 ou Eparseno qui rend de grands services
chez les malades fragiles.

Mais, à côté de l'efficacité certaine des arsénobenzènes
dans la cure d'attaque de la syphilis, il faut compter avec
les contre-indications et les accidents que comporte leur
emploi : une insuffisance hépatique, avérée ou latente,
une insuffisance rénale, en sont des contre-indications très
nettes. Quant aux accidents, ils résultent, les uns, de
phénomènes congestifs, passagers se développant au
niveau de lésions syphilitiques (réaction de Jarisch
Herxheimer), donnant en particulier, au niveau des
méninges, du cerveau, de la moëlle, des accidents aigus
de méningite, de méningo-encéphalite, de méningo-
myélite, comme si le novarsenic stimulait les foyers trépo-
némiques.

Les autres relèvent de la toxicité propre du produit
injecté : ils sont le fait d'une intolérance de l'organisme
vis-à-vis du médicament : la crise nitritoïde, les troubles
nerveux observés en sont des exemples. Marcel Pinard,
dans son Rapport de 1924, reconnaît que des accidents
graves peuvent survenir, « sans que la plus légère faute
ou imprudence ait été commise ».

C'est cette crainte bien justifiée des accidents qui a
conduit à essayer l'introduction du médicament par d'au-
tres voies : l'olarsol, de Balzer, le glycarsol, la solution
aqueuse analgésique de Poulard, employés à petites doses

répétées et prolongées, ont été, parmi beaucoup d'autres, employés par la voie sous cutanée et intra musculaire, sans mettre les malades à l'abri des accidents possibles.

La méthode classiquement et couramment employée par presque tous les syphiligraphes est celle de l'injection hebdomadaire, à doses progressivement croissantes. Chaque semaine, on pratique une injection intra veineuse. A point de départ de 0,15, elle arrive jusqu'à 0,75-0,90 et même 1 gr. en 6 ou 8 injections.

Sicard n'en est pas partisan ; à 0,15 elle est inefficace ; à 0,75 elle présente des dangers. A cette méthode il préfère celle des petites doses répétées quotidiennement, ou tous les deux jours : elles permettent, selon lui, de soumettre le malade à un traitement intensif, sans redouter les crises de nitritoïsme ou les réactions rénales ou hépatiques ; la tolérance se ferait ainsi progressivement, sans branle-bas, en particulier si les premières injections sont cutano musculaires. Avec cette technique Sicard aurait obtenu des résultats sensiblement supérieurs.

On s'est adressé, ces dernières années, à une autre voie d'introduction que celles jusqu'alors employées : la voie rachidienne. Il était logique d'y penser, étant donné la résistance que la neurosyphilis offre, dans certains cas, à la thérapeutique classique par voie veineuse ou cutano musculaire, et la facilité d'introduction, par ponction lombaire, des substances modificatrices au sein du liquide céphalo rachidien. Depuis 1900, M. Sicard et, après lui son élève Ducros, soutenaient que si l'on associait à une injection rachidienne un traitement général par voie veineuse, ou musculaire, à la faveur de l'irritation méningée ainsi produite, on permettait aux substances thérapeuti-

ques introduites par la voie sanguine de diffuser moins par-cimonieusement dans le liquide céphalo rachidien. Malheureusement les résultats n'ont pas répondu à ces vues théoriques, et, si quelques tabétiques ont vu, par ce traitement, leurs douleurs s'atténuer, disparaître même pendant quelques temps, il faut mentionner, en regard, l'apparition de troubles vésicaux, d'algies sciatiques, etc.

D'autres auteurs ont eu recours à des procédés indirects : Swift et Ellis injectent dans le liquide céphalo rachidien, du sang de sujets ayant reçu du salvarsan. MM. Tzanck et Marcorelles injectent du sérum de malades dans lequel on fait dissoudre 0,003 à 0,006 de néosalvarsan. On a même recommandé de faire simplement précéder d'une ponction lombaire évacuatrice l'injection intra veineuse de néosalvarsan, qui agirait ainsi plus activement.

M. Dufour, partant d'une idée semblable, préconise le traitement associé médico-chirurgical ou traitement sous-arachnoïdien cérébral, dans la Paralyse générale.

Mentionnons encore les injections intra rachidiennes et intra ventriculaires.

Dans un autre ordre d'idées, nous signalerons la méthode de traitement par inoculation du paludisme (Wagner), ainsi que les médications pyrétogènes, telles que les injections sous-cutanées de nucléinate de soude, de peptone, de lait, de sérum de cheval, ou les injections intra veineuses d'or colloïdal.

Nous citerons encore, pour être complet, les méthodes qui tendent à favoriser l'action du médicament par une narcose préalable à l'éther ou au chloroforme (Sicard), une injection préparatoire de morphine ou de somnifène (Cestan et Riser), tous procédés encore à l'étude.

Quant au bismuth, le dernier né de la thérapeutique anti-syphilitique, il est doué d'une remarquable activité vis-à-vis des accidents de la tréponémose et, sans avoir d'affinité élective pour le système nerveux, les sels de bismuth semblent très bien réussir dans la thérapeutique de la Syphilis nerveuse. Injecté sous forme de tartro bismuthate de potassium, de sodium, d'hydroxyde de bismuth, etc., il rend les plus grands services chez les syphilitiques qui ne supportent pas l'arsenic, dans les Syphilis arseno résistantes et arseno récidivantes, et comme traitement de consolidation.

A laquelle de ces médications donner la préférence ? On ne peut être, à ce sujet, d'une intransigeance absolue : aucune ne s'exclut ; leur aide mutuelle apparaît nécessaire. Mais l'expérience a montré que la médication arsénicale était la plus puissante, donnant des améliorations là où toute autre échouait. Pour qu'elle puisse agir avec le maximum d'efficacité, il faut qu'elle soit prolongée suffisamment, à petites doses répétées (Sicard) dans la limite de la vigilance et de la sécurité, réalisant ainsi au mieux la continuité soutenue et prudente dans l'effort thérapeutique. A neuro syphilis, traitement chronique.

CHAPITRE II

L'ARSENIC DANS LA SYPHILIS

L'ACETYLARSAN

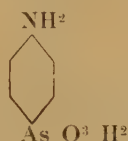
Il faut remonter assez loin dans l'antiquité pour trouver la première idée de l'utilisation médicale de l'arsenic. Successivement abandonné, puis réhabilité au cours des siècles, c'est surtout à partir du XVIII^e siècle que la médication arsenicale a pris une grande extension. Les travaux de Pearson et Fowler, en Angleterre ; de Harlessn, en Allemagne ; de Trousseau, Germain Sée, en France, lui assurèrent une place définitive en thérapeutique : on utilisait ses composés minéraux comme reconstituants généraux. Et ce n'est qu'après les recherches d'Armand Gautier que fut posée la question des arsenicaux organiques. Il signalait en 1900 les remarquables résultats obtenus avec les cacodylates et l'arrhénal dans les syphillis secondaires et tertiaires. On ne considérait encore les

arsenicaux organiques que comme de simples adjuvants du traitement mercuriel dont ils pouvaient, en cas de besoin, remplacer l'action spécifique.

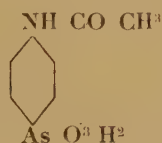
Il faut attendre la découverte du *Treponema pallidum* de Schaudinn, en 1903, pour voir apparaître la notion d'une action parasiticide de l'arsenic. De l'hypothèse que le tréponème avait une certaine analogie avec le trypanosome, la syphilis avec la dourine, vint l'idée d'utiliser dans la syphilis les préparations arsenicales dont l'action sur les trypanosomiasés et la dourine étaient bien connues. C'est, en somme, la chimiothérapie des trypanosomiasés qui a ouvert la porte à l'arsenothérapie de la syphilis. En 1903, Laveran essayait l'acide arsénieux sur les petits animaux de laboratoire. Sa trop grande toxicité et son action thérapeutique trop courte furent cause d'insuccès. Mais un progrès radical fut accompli, quand on fit appel aux combinaisons arsenicales organiques.

La première préparation qui fut utilisée, parut, dans le commerce, sous le nom d'atoxyl. Il avait été découvert, en 1863, par Bechamp, de Montpellier, qui lui donna le nom d'arsenanilide. Blumenthal l'expérimenta, au point de vue de sa toxicité. Ehrlich l'essaya également, mais, voyant qu'il ne détruisait pas les parasites *in vitro* et constatant, chez l'homme, des troubles visuels allant jusqu'à la cécité complète, l'abandonna en 1903. En 1907 il démontra, avec Bertheim que l'atoxyl avait une composition toute autre que celle qui avait été admise et qu'on devait le considérer comme le sel sodique d'un acide para amino phenylarsinique. Dès lors il se proposa d'obtenir par synthèse des préparations du même ordre, mais dont la toxicité fut moindre et le pouvoir thérapeutique supérieur.

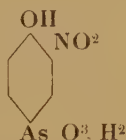
Gautier, à ce moment, avait démontré la possibilité de modifier, par des substitutions, la toxicité des produits organiques arsenicaux. Mouneyrat, en France, Ehrlich, en Allemagne, fabriquèrent synthétiquement et expérimentèrent un grand nombre d'arsenicaux. Mais, si l'introduction en thérapeutique, par Balzer et Mouneyrat en 1909, de l'hectine, constituait un progrès, par le fait de sa moindre toxicité, son emploi était susceptible d'amener des accidents. Ehrlich, et les chimistes des Usines Meister Lucius et Brüning à Höchst, en partant de l'atoxyl, préparèrent un grand nombre de produits dérivés de l'acide para amino phénylarsinique.



Il arriva, d'abord, à son dérivé acétylé, l'arsacétine



puis à l'acide paraoxymétanitrophénylarsinique,



dont on obtient des produits différents, selon que l'on opère une réduction ménagée, où qu'on la pousse à fond. Dans

ce dernier cas, on obtient le dérivé connu sous le nom de salvarsan

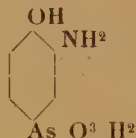


On prépare actuellement le Néosalvarsan, néoarsenobenzène français



c'est le di oxy diamino arsène benzène méthylène sulfo xylate de soude, poudre jaune, fine, très soluble dans l'eau, dans laquelle sa dissolution doit être faite extemporanément.

Mais, si la réduction, au lieu d'être poussée à fond n'est que ménagée, de façon à ne toucher que le groupement nitro, NO^2 (III), en laissant intacte la fonction arsénique $\text{AS O}^3\text{H}^2$, on est conduit à l'acide oxy amino phénylarsinique ou 189



proche parent de l'atoxyl, et dans lequel l'arsenic est pentavalent.

Dans tous les composés précédents, l'arsenic était trivalent, forme sous laquelle Ehrlich et Hata estimaient son efficacité plus grande.

Avant 1914, l'attention avait été un peu détournée des corps où l'arsenic est pentavalent, par les succès obtenus avec les corps où l'arsenic est trivalent. Mais depuis 1922 de nouvelles études ont été entreprises. Shamberg, Say Frank, A. Kolmer aux Etats-Unis ; Fourneau, Levaditi et Navaro Martin en France, ont repris l'étude des acides arsiniques à arsenic pentavalent qu'Ehrlich avait abandonnée en se basant sur les données suivantes :

1° Les acides arsiniques n'ont pas d'action sur les parasites in vitro : les dérivés à arsenic trivalent sont très actifs in vitro.

2° Même en admettant que les acides arseniques et arsenoïques aient une égale activité, les premiers ont donné lieu à des troubles nerveux, de l'amaurose en particulier que l'on n'observe pas après l'administration des arsenoïques.

Fourneau objecte : 1° l'action in vitro ne détermine pas nécessairement l'action in vivo.

2° Il n'est pas démontré que les accidents nerveux soient exclusivement sous la dépendance d'une fonction arsinique, et on peut imaginer que le déplacement des fonctions existantes ou l'introduction de fonctions nouvelles dans le noyau des acides arséniques peut détourner ces derniers du système nerveux.

Il est, du reste, assez facile de concevoir que les arsenobenzènes, à arsenic trivalent, peuvent avoir, dans l'organisme, une action identique à celle des acides arsiniques, à arsenic pentavalent :

Les arsenobenzènes peuvent, en s'oxydant, donner deux produits, bien différents par leurs propriétés chimiques et leur toxicité :

1° Leur premier stade d'oxydation est constitué par les oxydes d'arsines : il y a rupture de la double liaison entre les 2 atomes d'arsenic et fixation d'un atome d'oxygène sur chacun des restes.

Schématiquement :

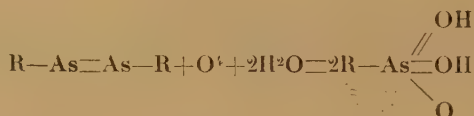


Dans le cas du 4-4 dioxy 3-3 diamino arsenobenzène, on obtient l'oxyde de la 3 amino 4 oxyphénylarsine.

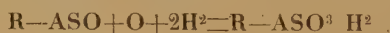
Ces oxydes d'arsines sont très toxiques et c'est à eux qu'a été attribuée la toxicité des arsenobenzols oxydés.

2° Le deuxième stade d'oxydation des arsenobenzènes amène l'arsenic à l'état pentavalent : ce sont les acides arsiniques.

On peut concevoir leur formation à partir des arsenobenzènes suivant :



ou, à partir des oxydes d'arsine, suivant :



Ces acides arsiniques sont beaucoup moins toxiques que les oxydes d'arsines. A leur groupe, appartient l'acetylarsan qui est le sel de diéthylamine de l'acide 4 oxy 3 acétylaminophénylarsinique.

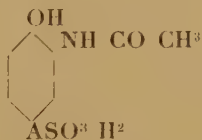
Inversement, on peut passer, in vitro, des acides arsiniques aux oxydes d'arsines et aux arsenobenzènes par réduction :

Par exemple, le gaz sulfureux réduit les acides arsiniques en oxydes d'arsines. Les hydrosulfites, réducteurs plus énergiques, réduisent les acides arsiniques et les oxydes d'arsines en arsénobenzènes.

Quel que soit le processus de transformation que subissent les arsenicaux thérapeutiques, oxydation dans un cas, ou réduction dans l'autre, on aboutira au même produit, et, par suite, au même résultat. C'est à l'expérience clinique qu'il appartient de décider quel est le chemin le plus court ou le moins dangereux pour y arriver.

M. Fourneau, discutant sur les accidents nerveux attribués aux acides arsiniques à arsenic pentavalent, et se basant sur ses recherches et les travaux de MM. Jacob et Heidelberger, pense que des impuretés de l'atoxyl ou des proportions notables d'anilarsinate de soude suffiraient, à elles seules, à les expliquer.

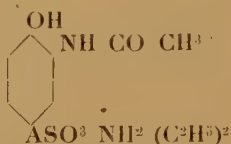
Aussi, partant de l'acide oxy amino phénylarsinique ou 189 et de son sel de soude, MM. Fourneau, Levaditi et Navarro Martin se sont-ils adressés au produit acétylé, le 190, ou acide oxyacétylaminophénylarsinique,



beaucoup plus stable, mais insoluble dans l'eau.

Le Laboratoire des Usines du Rhône s'est orienté vers

les sels connus de cet acide. Écartant le sel sodique dont les solutions précipitent sous forme de cristaux, le sel potassique, cause d'accidents d'ordre toxique, il s'est adressé au sel d'une base organique, la diéthylamine et a préparé le para oxy méta acétylamino phénylarsinate de diéthylammonium.



Ce dérivé donne des solutions aqueuses à 25 %, neutres, très stables, incolores, pouvant être stérilisées. C'est l'Acétylarsan, renfermant 0,05 d'arsenic par cc.

L'étude expérimentale de l'acide oxyamino phénylarsinique et de ses dérivés a d'abord été faite par MM. Levaditi et Navaro Martin, et ensuite par M. le professeur Sarvonat. De leurs recherches, il s'ensuit :

1° Qu'il faut au moins 0,01 à 0,02 de sel par kilo d'animal pour déterminer la guérison définitive des lésions et empêcher la récurrence.

2° Que la toxicité de ces sels, aux doses tolérées et utiles est des plus faibles.

Ces résultats ont été reproduits dans la thèse de M. Bouche.

SOURIS BLANCHE

Injection musculaire (une seule injection)

- 5 c/gr. par kilog : bien toléré.
- 10 c/gr. par kilog : bien toléré.
- 12 c/gr. par kilog : mort en cinq jours.
- 15 c/gr. par kilog : toléré ; mort en 6 jours.
- 20 c/gr. par kilog : toléré.
- 25 c/gr. par kilog : mort en cinq jours.
- 30 c/gr. par kilog : mort la nuit : congestion et œdème pulmonaire.
- 35 c/gr. par kilog : mort la nuit : congestion et œdème pulmonaire.

LAPIN

Injection intra veineuse (une seule injection)

- 0,10 : toléré.
- 0,20 : toléré.
- 0,25 : toléré.
- 0,40 : toléré.
- 0,50 : mort en huit jours : congestion pulmonaire : petites hémorragies à la surface des reins.
- 1 gr. : mort en 2 jours.
- 2 gr. : mort en quelques heures : congestion pulmonaire ; congestion intestinale ; albuminurie.

Quant à la destinée de l'Acétylarsan dans l'organisme, à la fixation et à l'élimination de ce corps, elles ont fait l'objet d'un récent travail de M. Thorat qui les a étudiées

comparativement à celles des arsénobenzènes ; ceux-ci possèdent un hépatotropisme très prononcé, un néphrotropisme faible, une neurotropisme nul ou peu accentué, du moins en ce qui concerne le cerveau ; pour ce qui est du liquide céphalo rachidien, la question a fait l'objet de nombreuses recherches et ne semble pas encore avoir reçu, à l'heure actuelle, de solution définitive.

Engurau, Bulman, Gorham et Davis (1913) n'ont jamais trouvé d'As dans le liquide céphalo rachidien, après injection intra veineuse de salvarsan.

Sachs (1917), par contre, déclare qu'on constate la présence d'As dans le liquide céphalo rachidien quelques instants après son introduction dans les veines.

H. Barbat (1918) retrouve de l'As dans le liquide céphalo rachidien en faisant suivre les injections intra veineuse de 606 d'une ponction lombaire.

Enfin Brahme (1923), cherchant l'As dans le liquide céphalo rachidien, 1° après ingestion d'As minéral ; 2° après injection intra veineuse de salvarsan, n'a pu en déceler la présence que si le liquide donnait des signes d'irritation méningée : dans ce cas les quantités trouvées variaient de 0 mmgr. 003 à 0 mmgr. 035 pour 10 cc. de liquide.

Pour l'Acétylarsan, M. Thorat a constaté :

Au début, une attraction spéciale du rein qui s'en débarrasse par la suite, un hépatotropisme toujours faible et un neurotropisme un peu supérieur à celui du novarsénobenzène.

MM. Sarvonat et Thevenon ont cherché quelle était la localisation des différents arsenicaux dans les centres nerveux. Ils injectent dans les veines du lapin, à intervalles

réguliers, en 10 jours, successivement : 0,20 — 0,10 — 0,10 — 0,10 — 0,10 de rhodarsan ou d'acétylarsan par kgr., et 0,15, puis 0,075 de tryparsamide, représentant la même quantité d'As. Trois jours après la dernière injection, l'animal est tué, l'appareil circulatoire lavé à l'eau salée, le cerveau recueilli et détruit selon la technique de Morel et Leulier ; l'arsenic est dosé suivant la méthode de Gutzeit modifiée par Thorat.

Voici les résultats de ces auteurs :

	POIDS DU LAPIN	POIDS DU CERVEAU	AS TOTAL	As POUR 100 gr.
RHODARSAN...	2 k. 400	10 gr. 600	0 mmgr. 015	0 mmgr. 441
	2 k. 500	9 gr. 500	0 mmgr. 025	0 mmgr. 263
ACÉTYLARSAN.	2 k. 450	9 gr. 200	0 mmgr. 015	0 mmgr. 163
	2 k. 100	9 gr. 900	0 mmgr. 037	0 mmgr. 373
TRYPARSAMIDE	2 k. 100	9 gr. 920	0 mmgr. 015	0 mmgr. 153
	2 k. 150	9 gr. 490	0 mmgr. 012	0 mmgr. 126

Dans une expérience antérieurement faite, l'animal est tué après une injection unique de 0,20 d'acétylarsan ou de rhodarsan. Le lendemain, ce dernier médicament ne se retrouve pas dans les centres nerveux, tandis qu'après l'injection d'acétylarsan, on retrouve 0 mmgr. 002 à 0 mmgr. 003 d'arsenic.

D'autres expériences ont été faites par ces mêmes auteurs, concernant le passage de l'arsenic dans le liquide céphalo rachidien du chien.

Voici les résultats obtenus, 18 heures après une injection sous-cutanée d'Acétylarsan ou de rhodarsan, de 0,02 par kilo, comparés à ceux obtenus après une injection de tryparsamide de 0,015 par kilo d'animal.

Ils permettent d'observer que la tryparsamide ne semble pas avoir, plus qu'un autre, d'affinité spéciale pour le système nerveux, propriété qu'on lui accorde généralement.

	POIDS DU CHIEN	VOLUME DU L. C. RETIRÉ	As TROUVÉ	As en mmgr. PAR 100 cc.
RHODARSAN...	6 k. 600	4 cc. 5	0 mmgr. 001	0 mmgr. 022
ACÉTYLARSAN.	18 k. 000	7 cc. 5	0 mmgr. 001	0 mmgr. 013
TRYPARSAMIDE	28 k. 000	10 cc.	0 mmgr. 002	0 mmgr. 020

En même temps que sa fixation dans l'organisme, a été étudiée l'élimination de l'acétylarsan. Elle a fait l'objet des études de M. Valdigué, de Toulouse, dont les résultats ont été consignés dans la thèse de M. Mahoux.

MM. Sarvonat et Thevenon, au Laboratoire de pharmacodynamie des Usines du Rhône s'en sont aussi occupés, comparativement à celle des arsénobenzènes : celle-ci, étudiée par Fischer et Hoppe (1909), Bongrand (1911), Bornsten (1911), Bourget (1912), Ullmann (1913), Duret (1918), Mathieu (1923), est lente, débute environ deux heures après la piqure et se termine vers le cinquième jour dans les cas moyens, vers le huitième jour dans les cas optima. Une grande partie s'élimine par les fèces, le foie jouant dans cette élimination le rôle le plus actif : la muqueuse intestinale y prend aussi une part. Le reste est éliminé par les urines.

L'élimination de l'acétylarsan, au contraire, se fait presque uniquement par les urines, où l'arsenic apparaît 8 à 10 minutes après l'injection, quelle que soit la dose injectée, elle est presque totale en six heures : elle est donc immédiate, brutale, courte et abondante. L'élimination par les fèces est très faible. Il n'a aucune tendance à s'accumuler dans l'organisme. De ces notions découle l'avantage de pouvoir rapprocher les injections de ce produit.

L'expérimentation ayant montré l'activité et la bonne tolérance de l'acétylarsan, l'étude en a été faite au point de vue clinique. Les premiers essais de MM. Fournier, Guenot et Schwartz sur l'acide oxyamino phénylarsinique furent assez concluants pour permettre à M. le Docteur Laurent, médecin des hôpitaux de Saint-Etienne, d'en

poursuivre et d'en pousser l'étude, et de publier, dans les *Annales des Maladies Vénériennes* de juillet 1923 un certain nombre d'observations que M. Bouche produisit dans sa thèse. M. Mahoux étendit ces recherches et en a fait une importante étude clinique.

L'Acétylarsan est livré par les Usines du Rhône, en ampoules de 3 cc. contenant 0,25 d'acétylarsan par cc. : le sel contenant 20/100 d'arsenic métalloïdique, l'ampoule renferme 0,15. La série type d'injections comporte 10 à 16 injections, suivant que le traitement est hebdomadaire ou bi-hebdomadaire, la dose par injection étant de 3 cc., soit 0,15 d'arsenic dans ce dernier cas, et de 4 à 5 cc., soit 0,25 à 0,30 d'arsenic dans le premier. La durée d'administration de la série est de deux mois environ, et la dose totale administrée, de 9 à 11 gr. d'acétylarsan, soit 2 gr. à 2 gr. 50 d'arsenic. On observe, en moyenne, un repos de un mois entre deux séries.

Il va de soi qu'il faut modifier le traitement et la posologie des séries au cas où une intolérance se manifesterait au cours du traitement. Comme pour les arsénobenzènes, il faut surveiller l'état des reins du malade et n'appliquer le traitement dans toute sa rigueur que chez les adultes exempts de toute tare organique, chez les gens âgés et débilités, il est bon de ne pas dépasser 0,75 d'acétylarsan tous les trois jours. Si, au contraire, le traitement est très bien supporté, et les fonctions hépatiques et rénales normales, la rapidité d'élimination de ce composé autorise à augmenter les doses.

Mais, ce qui fait l'intérêt particulier de ce composé organique et sa supériorité sur les arsénobenzènes, c'est la facilité de son administration. Il peut être employé en

comprimés par la voie digestive, en injections intra veineuse, sous cutanée ou intra musculaire. Il est peu employé par la voie digestive. L'injection intra veineuse, est inutile, sinon dans les cas où il faut aller vite. La voie sous cutanée est la voie de choix, la plus communément employée : l'antisepsie banale suffit, l'indolence est absolue. Quant à l'injection intra musculaire, dans la région fessière, elle ne présente aucune contre-indication, ni aucun avantage particulier.

Pour ce qui est de la tolérance de ce médicament, elle est bien supérieure à celle de tous les arsenicaux employés jusqu'à présent en thérapeutique spécifique. Les suites de l'injection ne comportent, en règle générale, aucun incident. Avec l'Acétylarsan, il n'est nul besoin de s'entourer de toutes les précautions, que les syphilitiques soumis aux arsénobenzènes sont condamnés à prendre, au détriment forcé de leurs occupations. Le malade ne souffre pas, mange comme à l'ordinaire, vit sa vie ordinaire : c'est là un traitement tout à fait compatible avec la vie courante, traitement idéal chez un sujet qui devra le prolonger. Les seuls incidents que l'on observe parfois, sont quelques troubles gastro intestinaux, diarrhée légère, vomissements ; mais il ne dépassent pas une journée et ces phénomènes n'existent qu'après la première piqure, en général, la deuxième au maximum : ils traduisent un effort d'élimination de la part de l'organisme. Nous citerons encore quelques erythèmes arsenicaux aussi rares que bénins. Mais, dans le cours de nos injections, nous n'avons jamais observé aucune crise nitritoïde, ne pouvant appeler de ce nom quelques picotements de la face et des yeux,

vite disparus d'ailleurs, qu'un malade nous avait signalés. Nous n'avons non plus jamais constaté de troubles visuels ou auditifs ni de signes de lésions nerveuses, en somme une tolérance remarquable et une administration très facile.

Un autre fait à signaler, sur lequel M. Mahoux a attiré l'attention, c'est la précieuse particularité que possède l'Acétylarsan, de ne pas provoquer les phénomènes réactionnels dits de Jarish Herxheimer.

Les travaux de Ravaut ont montré que l'injection intra veineuse de 606 ou de 914 avait, sur le liquide céphalo rachidien, une influence péjorative, se traduisant par une hypertension notable et une hyperalbuminose nette, pouvant aller jusqu'à donner des réactions cellulaires avec lymphocytes, polynucléaires, cellules à types de plasmazellen, grosse augmentation de l'albumine et Wassermann très positif : ce qu'il appelait des méningo-récidives histologiques. Gennerish en concluait que les arsénobenzènes, à dose insuffisante, injectés par voie veineuse, loin d'empêcher des localisations nerveuses ultérieures, en favorisaient l'éclosion plus ou moins tardive. Or, d'après les analyses, dues à MM. Laurentier et Chatellier, de liquides céphalo rachidiens de malades atteints de syphilis méningée, de méningo radiculite, il résulte que l'Acétylarsan, qui ne provoque pas de réactions cytologiques ou albumineuses dans les liquides céphalo rachidiens normaux, a, en présence de manifestations liquidiennes une efficacité thérapeutique évidente ; s'il n'influence l'albuminose et la réaction de Wassermann qu'à la longue, il diminue dans de très fortes proportions la pleocytose existante.

Quant aux résultats obtenus jusqu'à présent avec cette nouvelle médication, les observations faites par M. Mahoux à la clinique de M. le Professeur Audry, à Toulouse, s'ajoutant à celles de M. Charles Laurent, de Saint-Etienne, publiées dans la thèse de M. Bouche ont montré que l'on obtient :

1° la cicatrisation et la résorption du chancre et de l'adénite en quinze ou trente jours ;

2° la disparition de la roséole en deux ou trois jours ;

3° la cicatrisation des plaques muqueuses en moins

de dix jours.

Son action thérapeutique égale donc ainsi sensiblement l'action exercée par les bonnes doses de 914, mais l'action sur la réaction de B. W. est plus lente. Et M. Mahoux en concluait : « Si une expérience plus étendue n'apporte pas des résultats nouveaux, on pourra le considérer comme un excellent médicament d'attaque de la syphilis, le meilleur peut-être si l'on a affaire à des sujets atteints dans leur système nerveux, le plus facile à administrer probablement. »

Il était intéressant, dans ces conditions, d'essayer l'acétylarsan dans le traitement des syphilis nerveuses. Cette étude n'avait jusqu'à présent été qu'ébauchée, ne portant que sur quelques cas. Les nouvelles recherches expérimentales portant, en particulier, sur son action sur le liquide céphalo rachidien, et sa fixation dans les centres nerveux, nous ont guidé dans cette voie. En matière de

thérapeutique antisyphilitique, il ne s'agit pas d'établir un classement hiérarchique. Mais, parmi toutes les ressources dont la médecine dispose, l'acétylarsan se distinguant par la commodité de son emploi et sa remarquable tolérance, il nous a semblé qu'il devait occuper une place de premier ordre dans la thérapeutique d'une maladie qui exige un traitement prolongé et soutenu.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous avons employé l'Acétylarsan dans les services de MM. Lépine, Bard, Froment, Favre, Bériel et Devic, Nous devons aussi un certain nombre d'observations à l'obligeance de MM. Alix, de Dijon ; Conches, de Clermont-Ferrand ; Laurent, de Saint-Etienne ; Riser, de Toulouse.

Nous les avons groupées suivant leurs allures cliniques. Nous ne nous dissimulons pas ce qu'une pareille classification peut avoir d'artificiel, quand il s'agit d'une maladie à caractère si polymorphe.

Quoi qu'il en soit, nous basant sur la prédominance de certains types, nous avons classé nos observations selon trois groupes principaux :

1° Nous avons affaire à des lésions méningées.

2° Il s'agit de lésions myelo encéphaliques, les unes en foyer, circonscrites, les autres, diffuses.

3° Quelques cas de tabès.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. Conches)

F... M., couturière, 55 ans.

Bonne santé habituelle.

Atteinte, en août 1917, de troubles visuels, vertiges, malaises généraux, céphalées vives.

Paralysie du moteur oculaire externe gauche.

Wassermann négatif.

A eu deux fausses couches et 3 enfants vivants, bien portants.

Inégalité pupillaire, bonnes réactions, réflexes patellaires et achilléens normaux.

Fond d'œil normal.

En 6 mois de traitement par le cyanure de mercure et le biiodure, amélioration graduelle et guérison de la diplopie au huitième mois.

Brusquement, en février 1925, réapparition d'une paralysie oculaire de même type qui touche aussi la troisième paire. Insomnies, céphalées, nausées. Un essai de traitement bismuthé soluble est abandonné à la deuxième injection, parce que trop douloureux.

On prescrit l'Acétylarsan fin mars. Dès la 10^e injection la diplopie a disparu. On ne la réveille qu'au verre rouge.

En mai 1925, l'Acétylarsan est continué, associé au bismuth insoluble.

Excellent effet du traitement.

En juin 1925, aucune diplopie ; disparition des phénomènes associés, maux de tête, vertiges, insomnies. Retour de l'appétit et de la santé générale. Vision normale. Fond d'œil normal.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. Riser)

Homme de 33 ans.

Chancre en 1917. De 1918 à 1925, traitement intense, mais un peu déçu : séries trop éloignées ou trop rapprochées : trépol, sulfarsénol. B. W. dans le sang reste positif.

En 1924, épisode fébrile avec céphalée, sueurs profuses, tachycardie, légère albuminurie, fatigabilité ; mais, un ou deux jours avant le début de cet épisode, quelques signes de déficit psychique, asthénie intense, hypocondrie. On fait le diagnostic d'épisode confusionnel léger toxi infectieux chez un spécifique. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre :

Albumine : 1 gr. 50.

Cellules : 1,4.

B. W. + + +.

Benjoin colloïdal très positif.

L'azotémie, après 3 jours au lait, est de 0,60.

Albumine urinaire : 0,50.

Pas d'Angyll, ni de tremblement, dysarthrie légère, réflexes vifs, mutisme.

Orientation auto et allo psychique nettement atteinte. Pas d'hallucinations.

Pas d'agitation.

Le 15 juin on commence un traitement : diurétiques, diète, et, en même temps, une injection intra-musculaire d'Acétylarsan (3 cc. tous les 4 jours).

Amélioration immédiate, et qui est surtout marquée après la 3^e injection.

Les phénomènes généraux s'amendent. La réponse est rapide et adéquate.

L'activité psychique reprend, l'orientation est excellente.

A partir du 1^{er} juillet, l'amélioration est considérable.

En septembre 1924, le malade a repris ses occupations personnelles pénibles et délicates. Rien ne subsiste plus de la période confusionnelle.

Vingt ampoules d'acétylarsan ont été injectées.

La B. W. du sang a été faite. Elle reste très positive.

N. B. — Le docteur Riser à qui nous devons cette observation, ajoute : Nous sommes en présence d'un cas difficile à interpréter ; il est évident que le malade est atteint de méningite chronique, qui paraît irréductible, 7 ans après le chancre, le L. C. R. étant encore très altéré. Mais faut-il considérer cet épisode confusionnel comme traduisant une atteinte légère du parenchyme par le spirochète ? Ce serait alors une des formes de psychoses sur lesquelles on discute depuis plusieurs années : le traitement par l'arsenic et le bismuth doit alors être immédiatement appliqué.

Ou bien le malade a-t-il simplement présenté un épisode toxi infectieux confusionnel, banal, sans liens immédiats avec

la syphilis, surajouté. Ces épisodes sont éminemment passagers et curables ; et dans cette observation on pourrait mettre la guérison sur le compte, non pas du traitement par l'Acétylarsan, mais de la cure de désintoxication.

Je dois ajouter que la première hypothèse est la plus vraisemblable, celle d'une psychose syphilitique, car cet état confusionnel n'avait pas été amélioré par un traitement antitoxique suivi par le malade depuis plus de 3 semaines; tandis que l'Acétylarsan semble avoir déterminé une rapide amélioration, sans récidives d'aucune sorte.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de M. Riser)

Homme de 40 ans.

Syphilis contractée à 20 ans, mal soignée.

A 30 ans, ptosis à gauche et parésie du droit interne gauche. Inégalité pupillaire remarquée par le malade lui-même. Ptosis et ophtalmoplégie cèdent en 3 mois à un traitement mercuriel.

De 30 à 40 ans, vie agitée : pas de traitement : céphalées fréquentes et très pénibles, sciatalgie qui survient sous forme de crises très douloureuses durant 2 à 3 mois.

Le 7 octobre 1925, petit ictus qui dure 20 minutes, suivi d'hémi-parésie droite et d'aphasie sensorielle légère et transitoire. Le 1^{er} novembre, après 6 jours de céphalée intense et continue, le malade est terrassé par un grand ictus avec coma qui dure 4 jours : hémiplégie droite complète d'emblée ; pas de signes d'automatisme médullaire. L'hémiplégie est flasque, totale : légère déviation de la face et des yeux vers la gauche. Inégalité pupillaire. Tension 24/12 au Pachon. Albumine dans les urines : 0,75.

Dans le sang, B. W. + + +.

Le 1^{er} novembre, on fait une ponction lombaire ; on retire un liquide teinté de sang. Après centrifugation, le liquide qui surnage est jaune clair ; culot abondant ; polynucléaires : 50 %.

Lymphocytes et grands mononucléaires : 50 %.

Hématies déformées.

Le malade est mis en traitement : 1 ampoule de 3 cc. d'Acétylarsan intramusculaire tous les 3 jours.

Le 4 novembre, le malade est toujours dans le coma : hémiplegie flasque, totale avec Babrinski, réflexes tendineux diminués. La déviation conjuguée de la tête et des yeux persiste. Tension : 26/9 au Pachon.

Albumine urinaire : 0,50 par litre.

On fait une 2^e ponction lombaire : on retire un liquide non sanglant. Albuminé : 2 gr. On centrifuge ; l'examen du culot donne :

60 % de gros macrophages.

30 % de lymphocytes.

10 % de polynucléaires intacts.

Quelques hématies déformées.

B. W. très fortement positif. Benjoin très positif 222222222.

Le 7 novembre, la déviation conjuguée diminue.

Le 8 novembre, le coma fait place à un état d'obnubilation marquée ; mais, le malade avale spontanément le liquide qu'on lui verse dans la bouche ; il gémit quand on pince le membre sain et le côté hémiplegié. Réflexes tendineux normaux à droite (alors qu'ils étaient diminués).

Le 10 novembre, sensible amélioration : l'état d'obnubilation est moins prononcé et permet de constater une aphasie du type Broca avec grosse dysarthrie.

Tension : 24/9.

Plus d'albumine dans les urines.

Une 3^e ponction lombaire permet de retirer un liquide eau de roche.

Albumine : 2 gr.

Pas d'hématies.

Lymphocytes : 50 %.

Grand mononucléaires : 50 %.

Benjoin très fortement positif 2222.

B. W. fortement positif.

On continue le traitement : 3 cc. d'Acétylarsan tous les trois jours.

Le 20 novembre, importante amélioration ; l'hémiplegie n'est plus qu'une hémiparésie : des mouvements de flexion, d'adduction et d'extension des doigts de la main droite sont possibles, mais la supination est difficile. L'avant-bras est en demi-flexion sur le bras par suite d'un début de contracture. Réflexes vifs.

Le 1^{er} décembre, le malade n'est plus obnubilé ; il reconnaît l'entourage ; mais la dysarthrie est toujours très marquée.

On continue l'acétylarsan intramusculaire.

15 décembre : l'hémi-parésie rétro-cède : la force segmentaire est diminuée, mais le malade peut utiliser sa main droite et il commence à marcher en fauchant. Il identifie facilement les objets : l'aphasie sensorielle n'est plus perceptible que si on parle rapidement au malade.

15 janvier : l'hémi-parésie est légère : le malade ne fauche plus que légèrement. Cependant les petits mouvements délicats de la main sont impossibles. Réflexes tendineux vifs. L'aphasie sensorielle a disparu, mais la dysarthrie persiste.

Tension : 20/9 au Pachon.

Pas d'albumine dans les urines.

Dans le sang : B. W. + + +.

Dans le liquide céphalo-rachidien : albumine : 2 gr.

Benjoin subpositif 111111.

B. W. positif avec 0 cc. 5 de liquide, et négatif avec 0,2 du même liquide.

15 février. Le malade a repris une bonne partie de ses occupations ; l'hémi-parésie est encore décelable ; contracture légère, fatigabilité ; la lecture est très améliorée, l'écriture est lisible et la dysarthrie a bien diminué.

Une ponction lombaire donne :

Albumine : 2 gr.

B. W. positif avec 1 cc. de liquide et très douteux avec 0 cc. 05.

Le malade a reçu 34 ampoules d'acétylarsan, soit 5 gr. 10 d'arsenic.

OBSERVATION IV

(Service de M. J. Lépine)

P. A., ménagère, 34 ans.

Fait une chute le 9 juin 1925. Elle reste 12 heures dans le coma, puis reprend connaissance. Au bout de 24 heures, obnubilation intellectuelle et aphasie.

A l'examen pas de traces externes de fracture de la voûte. Une ecchymose conjonctivale à la paupière supérieure gauche. On constate une hémi-parésie faciale. Le membre supérieur droit retombe inerte. La jambe droite se meut difficilement.

Dans ses antécédents, on trouve des troubles psychiques, à l'âge de 20 ans. Elle a 3 enfants. Pas de fausse couche.

La malade sort peu à peu de sa torpeur. Elle a des troubles de la mémoire.

Le 1^{er} juillet, on commence un traitement à l'acétylarsan, à raison de 3 cc. tous les trois jours.

Au bout d'un mois, la malade commence à marcher ; mais elle n'a pas beaucoup de stabilité ; elle se plaint de vertiges. La force musculaire est un peu revenue à droite. Les réflexes tendineux sont un peu vifs. La malade a récupéré ses souvenirs et répond aux questions.

En août, elle sort du service.

OBSERVATION V

(Service de M. Froment)

F. J., 39 ans, mécanicien.

Entré à l'hôpital le 25 février 1925 pour un ictus brutal.

A l'entrée hémiplégie droite flasque, avec participation de la face.

Abolition des réflexes aux membres supérieur et inférieur droit.

Le 18 mars, on commence un traitement à l'acétylarsan. Comme c'est un sujet vigoureux, on commence par 5 cc., soit 0,25 d'arsenic, une fois par semaine.

Au bout de quelques jours, il y a une amélioration très nette de la motilité au membre inférieur droit ; le membre supérieur se meut plus difficilement. Les troubles de la parole diminuent.

Wassermann +.

Il sort de l'hôpital le 15 mai. Il a reçu 11 gr. 50 d'acétylarsan qu'il a toujours très bien supporté.

OBSERVATION VI

(Thèse de M. Mahoux)

P. J.-M., 23 ans, laitier.

Syphilis acquise en 1918 : chancre du fourreau de la verge et plaques muqueuses de la gorge. Il a fait une série complète de novarsénobenzol, puis a commencé deux autres traitements qu'il n'a pas achevés.

En 1921 une récidièe : syphilis papuleuse généralisée.

En mai 1923, il ressent une violente céphalée en casque qui l'empêche de dormir : aucun analgésique n'y fait. Dans la nuit du 31 mai au 1^{er} juin, elle redouble d'intensité, et le 1^{er} juin au matin, quand il veut se lever, son côté gauche n'obéit plus.

A l'hôpital, on constate une hémiparésie gauche avec paralysie faciale gauche. Réflexes achilléens normaux. Pas d'albumine. B. W. +.

Le 1^{er} juin, on lui fait 0,35 d'acétylarsan.

Le 2 juin : 0,75.

Il semble qu'il y ait déjà une certaine amélioration : la face est moins déviée, et la main gauche a plus de force.

Après la 3^e piqûre, il se sert de sa main comme auparavant ; la paralysie faciale a disparu, seule la jambe est encore faible.

A la 4^e piqûre, il marche sans trop de difficulté.

On termine la série d'acétylarsan : dose totale : 12 gr.

Il sort de l'hôpital cliniquement guéri.

OBSERVATION VII

(Service de MM. Bériel et Devic)

M. E., 38 ans, tireuse de soie.

Dans ses antécédents personnels, elle a : une fausse couche et un enfant mort de méningite à l'âge de 18 mois.

A 17 ans, on l'a soignée pour une paralysie oculaire avec diplopie survenue brusquement au réveil. Elle est guérie au bout de 5 mois.

A 19 ans, elle a fait un séjour à l'hôpital pour une hémiparésie gauche sans troubles oculaires.

Depuis elle a présenté une bonne santé générale : de temps à autre des faiblesses, mais sans paralysie. Elle a, parfois, de la difficulté pour se servir de ses doigts, de son bras gauche, et des douleurs à type fulgurant. Une démarche un peu spasmodique. Pas de trépidation épiloïtoïde. Pas de zones d'anesthésie.

En juin 1924, elle vient à l'hôpital : sa démarche est titubante. Ses réflexes rotuliens sont abolis. Ses pupilles sont irrégulières, réagissent faiblement à la lumière et à l'accommodation.

On lui fait un Wassermann : il est très positif.

En novembre 1924, elle se plaint de troubles oculaires : elle ne distingue plus nettement les objets. La malade a la sensation de voir double.

On lui fait un traitement bismuthique qui ne donne pas de résultats.

En janvier 1925, elle ne peut plus marcher qu'en se tenant aux lits et sa diplopie est très marquée. On lui fait, à ce moment, une injection d'acétylarsan et on continue les jours suivants. Dès la 8^e, la diplopie a complètement disparu, et la malade qui ne pouvait plus lire se déclare satisfaite.

OBSERVATION VIII

(Service de MM. Bériel et Devic)

G. C., 23 ans, ouvrier, en soierie.

A eu un accident primitif en octobre 1919, qui fut traité par une série de néo et 12 injections de cyanure de mercure.

En février 1921, troubles de la vision : possibilité d'une névrite rétrobulbaire.

Le Wassermann dans le sang est négatif.

On fait un nouveau traitement par le néo ; mais un accident grave à la 3^e piqûre oblige à le suspendre ; on perd le malade de vue.

En janvier 1922, troubles de la marche : début d'une paraplégie spasmodique, en même temps que persistent des troubles de la vue ; on fait une nouvelle série de néo et 10 injections de cyanure : il y a amélioration nette de tous les symptômes ; le malade peut marcher sans canne, mais il n'y voit pas très bien.

D'août 1922 à novembre 1924, on continue à le traiter, en alternant cyanure, Quinby, et néo. Grosse amélioration, jusqu'à l'installation soudaine d'une paraplégie spasmodique avec troubles de la marche, quelques troubles urinaires ; et cela malgré un traitement presque ininterrompu de cyanure à la dose de 0,03, 3 fois par semaine. Le Wassermann est négatif. On est en présence d'une paraplégie spasmodique avec perte modérée de la force musculaire. Babinski net. Pas de troubles de la sensibilité, pas de troubles sphinctériens. Pupilles égales, réagissant bien à la lumière et à l'accommodation.

Le 29 juillet, une ponction lombaire donne :

Albumine : 0,22.

Lymphocytes : 5.

Dans la première quinzaine d'août, on lui fait 10 injections de cyanure qui semblent avoir aggravé son état : le malade n'a plus de forces, et ne peut plus marcher.

Dans le courant du mois de septembre, on le soumet au traitement à l'acétylarsan : 16 injections de 3 cc. chacune ; soit une dose totale de 11 gr. 20.

Le malade a accusé, dès les premières, une grosse amélioration. A la fin de la série, il parvient à marcher en s'aidant d'une canne, ce qu'il ne pouvait pas faire auparavant. La jambe gauche est plus faible que la droite. Les troubles de la vue dont il se plaignait ont complètement disparu.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. Ch. Laurent)

M., 40 ans.

Il nie toute infection syphilitique antérieure, mais, en raison de céphalées tenaces accusées par sa femme, on lui fait un Wassermann qui est positif.

A l'examen, on trouve une ébauche de paraplégie spasmodique avec clonus rotulien et grosse exagération des réflexes rotuliens sans signe de Babinski.

En outre le malade perd ses urines : il n'a pas d'incontinence complète, mais, nuit et jour, chaque miction est précédée de la perte involontaire de quelques gouttes d'urine.

On lui fait un traitement à l'acétylarsan, à raison de plusieurs injections : 0 gr. 75 — 1 gr. — 1 gr. — 1 gr. 25, du 1^{er} octobre 1924 au 13 novembre.

Dès la troisième injection, l'incontinence a complètement disparu. Elle n'a plus reparu depuis et le malade a été régulièrement suivi jusqu'en novembre 1925.

A la fin de cette série, les réflexes sont beaucoup moins forts, et le clonus a disparu. De nouvelles séries d'acétylarsan ont été faites, et le malade a accusé une grosse amélioration de son état général.

OBSERVATION X

(Thèse de Mahoux)

Meningo radiculite avec lésion siégeant entre L_I et L_{II}.

Claudication de la jambe droite avec abolition du réflexe patellaire droit et conservation de l'achilléen.

A gauche, exagération de tous les réflexes avec trépidation épileptoïde de la rotule.

Violentes céphalées et troubles psychiques. B. W. +.

On lui fait 1 gr. 50 d'acétylarsan tous les 8 jours.

A la fin du traitement (12 gr.) le malade marche normalement ; le réflexe patellaire droit est revenu. Les réflexes du côté gauche sont redevenus normaux. La trépidation épileptoïde a disparu, ainsi que la céphalée et les troubles psychiques.

OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance de M. Ch. Laurent)

P., 50 ans, ouvrière.

Soupçonnée atteinte de syphilis en avril 1921, à la suite de l'apparition d'un chancre syphilitique chez son amant.

On ne trouve aucun symptôme de syphilis, mais, dans les antécédents, on note une histoire de roséole récente ; au surplus la réaction de Wassermann est positive.

On fait, en avril 1921, puis en janvier 1922, et enfin en juin 1922, une série incomplète de novarsénobenzol. La malade est indocile, vient irrégulièrement, et les doses maxima habituelles n'ont jamais été atteintes.

En décembre 1923, on revoit la malade pour des phénomènes très douloureux de la région hépatique ; ils durent depuis plusieurs mois et ont été interprétés comme des phénomènes de coliques hépatiques. Les douleurs sont devenues telles, que la malade a dû avoir recours aux injections de morphine plusieurs nuits consécutives.

Devant l'absence totale de fièvre, et surtout en raison du caractère des douleurs, et vu les antécédents, on fait le diagnostic de radiculite spécifique.

Le traitement par l'Acétylarsan, à la dose de 0,50, fait disparaître les douleurs en deux nuits. On continue la série, et, depuis deux ans, les douleurs n'ont pas reparu.

A la suite de deux séries d'Acétylarsan, la réaction de Wassermann est devenue négative.

OBSERVATION XII

(Due à l'obligeance de M. Riser)

Jeune femme de 32 ans.

A eu deux grossesses à terme, pas de fausses couches.

Le début de la maladie remonte au 18 juillet 1924 : elle est prise de céphalée, avec vomissements attribués à une indigestion. Le 19, tout rentre dans l'ordre. Le 20, elle fait une petite crise d'hypomanie : logorrhée, fuite des idées, agitation, euphorie. Cela dure 4 à 5 heures ; puis mutisme. Le 22 et 23 janvier tout rentre dans l'ordre. Le 25, dans la nuit, elle se réveille brusquement, en proie à une céphalée très vive ; elle se met à parler par phrases hachées, sans liens : il est impossible de fixer son attention : réponses à peine adéquates, désorientation certaine. On remarque la répétition de la même phrase, de la même allusion : on a l'idée d'une pauvreté de délire frappante.

Le 26, au matin, tout était encore rentré dans l'ordre : la malade est un peu fatiguée, mais son orientation est parfaite : elle se souvient qu'elle a beaucoup parlé, sans plus. Elle vague à ses occupations domestiques, et à 5 heures du soir, est reprise de céphalée, logorrhée, etc. Pas de température. Pas de Kernig.

Pupilles normales. Pas de troubles de la convergence.

Pouls : 90 à la minute. Tension : 12/6 au Pachon.

Dans le liquide céphalo rachidien :

Albumine : 2 gr. 80.

Lymphocytes : 400.

Sucre . 0,48.

Chlorures : 7 gr. 60.

B. W. ++.

On l'a met immédiatement au traitement par l'Acétylarsan dont on lui fait un total de 20 gr., 30 injections de 3 ce.

Trois jours après la première injection, il y a disparition

des idées délirantes, de la céphalée, des vomissements. Depuis le 29 janvier, ils n'ont pas réapparu. Aucun autre traitement n'a été mis en œuvre.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. Conches)

Fillette de 12 ans.

Maux de tête depuis 1 an ; en même temps hébétude, absences, affaiblissement de l'intelligence et de la mémoire, crises au cours desquelles elle perd le jugement.

Un examen oculaire montre des pupilles paresseuses à la lumière et une certaine irrégularité du contour pupillaire.

La mère est diabétique : absence chez elle des réflexes patellaire et achilléen.

Un frère épileptique, un autre ayant eu une ostéite dans l'enfance.

Wassermann négatifs chez la mère et la fillette.

Traitement : Hectine d'abord. Hectargyre ensuite : peu de résultats.

En mars 1925, on la soumet à l'Acétylarsan : très bons résultats ; disparition des maux de tête, réveil de l'intelligence.

OBSERVATION XIV

(Service de M. Bériel)

M. M., 40 ans, couturière.

Dans ses antécédents, on relève une fausse couche.

Un enfant mort de méningite.

Depuis une opération, elle est très nerveuse ; elle a fait plusieurs tentatives de suicide ; mais la malade ne se sentait pas la force, dit-elle, d'achever le geste.

Maux de tête fréquents depuis 30 ans : insomnies, idées de persécution, sanglots, rires. Tremblement de la langue, achoppements de la parole. Parfois, des troubles de la mémoire.

Une ponction lombaire pratiquée donne :

Albumine : 0,70.

Lymphocytes par mm³ : 25.

Wassermann +.

En avril 1925, on lui commence un traitement à l'acétylarsan dont on lui fait douze injections.

L'état général a été rapidement amélioré. La malade a repris des forces, s'intéresse à des travaux manuels. Son état mental est satisfaisant.

OBSERVATION XV

(Archives des Maladies des Enfants, mars 1925, Bésy et Riser)

R. R., 12 ans.

Père en bonne santé. Wassermann positif.

Mère bien portante. Pas de fausses couches. Wassermann également positif.

Enfance sans maladies, mais intelligence un peu obtuse. Son attention est difficile, sa mémoire peu développée. A partir de dix ans, le déficit psychique s'accroît ; il apprend difficilement et oublie rapidement ce qu'il a appris. Ses parents remarquent une étrange maladresse de ses mains dont la force est conservée, mais l'enfant saisit maladroitement les objets. On a essayé des traitements aussi variés qu'inefficaces.

A l'examen, on se trouve en présence d'un enfant apathique : les avant-bras sont fléchis sur les bras et collés au tronc. La marche est difficile, sans qu'il y ait ni steppage, ni troubles de l'équilibre. Une parésie globale des membres supérieurs et inférieurs entrave l'exécution des mouvements. Pas d'atrophie musculaire. Tous les mouvements sont possibles, mais la force segmentaire est diminuée.

Quelques signes de la série pyramidale : léger degré de contracture des muscles fléchisseurs de l'avant-bras et des extenseurs du membre inférieur. Pas de signes d'automatisme médullaire. Une dysarthrie accentuée rappelant la P. G.

Dans le liquide céphalo rachidien, on trouve :

Albumine : 0,60.

Lymphocytes : 15.

W : ++.

On fait un traitement à l'acétylarsan : on injecte 1 cc., puis 2 cc. d'acétylarsan par semaine, pendant trois mois. Le traitement très bien supporté, donne de bons résultats : les mouvements menus des doigts sont devenus plus faciles et plus souples. La marche est améliorée ; la dysarthrie a diminué ; l'enfant court. Son attention et sa mémoire ont bien progressé.

N. B. — MM. Bésy et Riser qui ont publié cette observation dans les Archives des Maladies des Enfants de 1925, p. 109, font le diagnostic de méningo encéphalite diffuse, d'encéphalopathie infantile congénitale, à développement tardif, d'origine syphilitique.

OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance de M. Riser.)

B. J., 33 ans, ouvrière.

Le début de l'affection remonte à 1919 : dérochement des jambes, sans incoordination, ni douleurs ; ces phénomènes rétrocedent en deux mois.

Depuis 1920 elle a toujours une sensation d'engourdissement dans les membres, la marche se fait à petits pas ; fatigabilité extrême. Il y a une légère incoordination dans les mouvements exécutés par les membres supérieurs. On la traite par la psychothérapie, sans résultats.

En septembre 1923, la malade marche lentement à petits pas, trainant la jambe droite qui est parésiée ; incoordination de la marche ; pas de Romberg, pas de douleurs, pas d'amyotrophie. Très vive exagération du reflexe patellaire.

Le 20 septembre, l'examen du liquide céphalo rachidien montre :

Albumine : 1 gr.

B. W. : —.

De septembre 1923 à janvier 1925, on lui a fait 150 cc. d'acétylarsan, par série de dix ampoules dont une par semaine.

Etat de la malade : La marche est toujours difficile à cause de la fatigabilité qui survient au bout de 300 à 400 mètres et oblige au repos. Mais l'incoordination et le tremblement des membres supérieurs ont disparu. La malade peut écrire et coudre aisément.

OBSERVATION XVII

(Due à l'obligeance de M. le Médecin principal Alix)

F. B., 50 ans.

Chancre syphilitique de la verge, il y a trente ans, soigné par quelques pilules de protoiodure ; puis, il abandonna tout traitement.

Depuis de nombreuses années, il se plaint de douleurs en éclair, augmentant d'année en année, sans troubles de la marche tout d'abord.

Au début de décembre 1922, diplopie et diminution de l'acuité visuelle.

On fait le diagnostic de tabès avec tous les signes : Argyll, Westphall, Romberg. Troubles de la marche.

En janvier 1923, on lui fait un traitement au biiodure, ou bismuth et à l'éparséno.

En 1924, suppositoires mercuriels et ampoules de curalues.

En janvier 1925, on lui fait une première injection de 3 cc. d'acétylarsan : pas de diarrhée, ni de nausées. Dans la nuit du 4 au 5, sensation de fièvre, mais pas de malaise sérieux. Ses douleurs sont, à ce moment, assez fortes, mais continues, et non plus en éclair.

Une deuxième injection faite le 6 janvier est très bien supportée. Le lendemain, deux selles diarrhéiques.

Les autres injections n'ont rien présenté de particulier et sont bien tolérées.

Pendant le mois de repos, les douleurs sont à peu près constantes, mais plus modérées, moins subites et se prolongent moins. La marche est toujours difficile.

En mars 1925 on lui fait une deuxième série d'acétylarsan : dose totale, 12 grammes.

Quelques selles diarrhéiques au début, puis rien à signaler. Il semble au malade que les douleurs dans les membres inférieurs diminuent. La diplopie persiste encore.

La marche est toujours pénible, en raison de l'incoordination. Pas de troubles gastriques. Signes de Westphall et de Romberg positifs.

Les pupilles réagissent un peu à la lumière et à l'accommodation.

En mai, troisième série d'acétylarsan.

A la fin, les douleurs sont moins vives, n'ont plus le caractère en éclair ; elle donnent la sensation de brûlure. L'état général est nettement amélioré.

En septembre, on a voulu lui faire des injections intramusculaires de bismuth (Quinby). On a dû y renoncer : elles se font dans un tissu scléreux, et le liquide ressort en grande partie. On n'a pas cru pouvoir essayer le 914, en raison de l'état déficient : c'est un ancien pleurétique. Il ne pèse que 62 kilos pour une taille de 1 m. 75.

L'Acétylarsan est le seul sel actuellement bien supporté par ce malade qui peut, tout en subissant ce traitement, continuer ses occupations.

OBSERVATION XVIII

(Service de M. Favre)

B. F., expéditionnaire à Lyon.

Entre à l'hôpital en novembre 1924.

Il a eu en 1916 un accident primitif qui n'a pas été traité.

Le début de l'affection actuelle a été marqué par des signes de défaillance générale, amaigrissement, épistaxis, et par une fièvre continue. Bientôt apparaissent des troubles moteurs : le malade se guide mal dans l'obscurité. Impuissance génitale. Depuis deux ans, avec une conservation assez bonne de l'état général, persiste une température irrégulière avec poussées successives à caractère ondulant.

On fait un premier traitement au cyanure, puis 6 néos à petites doses, puis 2 quinby. A cette occasion, le malade a fait des troubles de la parole pendant 24 heures.

A l'examen, on constate une abolition des réflexes achilléens. Pas de Romberg. Pas de signes nets d'incoordination. Pas de troubles de la sensibilité cutanée. Pupilles inégales, la droite réagissant faiblement. Pas de diplopie.

Le malade se plaint de douleurs dans les bras, les jambes, avec sensation d'engourdissement.

Le 14 janvier 1925, on commence un traitement à l'acétylarsan : la fièvre, jusque-là irrégulière, avec des sommets atteignant jusqu'à 39° tombe à 37°, après avoir fait, après la première injection une montée à 40°. On fait 12 gr. d'acétylarsan

qui est très bien supporté et la température n'a jamais plus dépassé 37°.

Les douleurs que le malade accusait dans les jambes ont cessé. Le malade a engraisé et repris son travail. L'amélioration fonctionnelle est marquée, mais les résultats sérologiques ont été nuls.

A l'entrée le liquide céphalo rachidien contenait :

Lymphocytes : 18.

Albumine : 0,60.

VV. : +++.

A la sortie, il donne :

Lymphocytes : 6 à 8.

Albuminurie : 0,90.

W. : ++.

Sorti de l'hôpital en mars, il y est rentré en octobre. Ayant cessé tout traitement, il avait repris plusieurs accès de fièvre qui l'obligeaient à interrompre son travail. Douleurs, fourmillements dans les membres. Il suit actuellement un traitement mixte : Quinby et Acétylarsan.

OBSERVATION XIX

(Service de M. Bard)

T. M., 53 ans, manœuvre.

Tabès ayant débuté à 47 ans par des douleurs fulgurantes avec incoordination marquée.

A 21 ans, chancre soigné par la voie buccale pendant 2 ans.

N'a rien présenté jusqu'à 47 ans. Il commença à souffrir des jambes, douleurs fulgurantes s'accompagnant de troubles dans l'équilibre et dans la marche.

Il entre pour la première fois à l'hôpital en 1920. On lui fait un traitement au néosalvarsan.

Il revient en 1921. On le traite à l'éparséno.

Nouveau séjour en 1924, on lui fait une série de cyanure.

Il rentre en 1925 : on le met à l'Acétylarsan : les douleurs ont diminué. Station debout et marche sont plus faciles. Le malade se sent amélioré.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Avant de commencer la discussion de nos observations, nous devons dire quelques mots de la façon dont nous avons conduit nos traitements. Chez la plupart de nos malades, nous avons administré une moyenne de 10 à 11 grammes d'acétylarsan, soit 2 gr. à 2 gr. 50 d'arsenic, en 10 ou 16 injections, selon que l'injection était pratiquée une fois ou deux par semaine.

Dans le premier cas, elle était de 5 cc. soit 0,25 d'arsenic ; dans le deuxième, elle n'était que de 3 cc. : 0,15 d'arsenic.

Nous avons réservé aux sujets moins forts et qui, par suite de leurs occupations, ne pouvaient s'accomoder d'un traitement bi-hebdomadaire l'injection de 4 cc. soit 0,20 d'arsenic, une fois par semaine : dix injections, réalisant un total de 2 gr. d'arsenic. Nous laissons entre les séries un intervalle de un mois, pour laisser au sujet le temps de se désintoxiquer : l'Acétylarsan « n'est pas de l'eau »,

a dit Audry, et, malgré son élimination particulièrement rapide, il est susceptible de donner les accidents de la saturation arsenicale.

Une albuminurie, même légère, constatée avant le traitement, a toujours été pour nous une indication de nous en tenir aux doses faibles, ne dépassant pas 9 gr. d'acétylarsan. Chez les sujets n'ayant, auparavant, pas supporté les arsénobenzènes, et chez qui nous étions en droit de craindre une intolérance absolue à l'arsenic, nous avons débuté par une injection d'épreuve de 1cc.

Est-ce grâce à ces précautions que nous n'avons pas eu, au cours de nos traitements, d'accidents, dignes de ce nom, à signaler ? ou le doit-on à la tolérance de l'acétylarsan en lui-même. Chez plusieurs malades, nous avons eu l'occasion d'observer, quelques heures après la première et parfois la deuxième piqûre, des phénomènes gastro intestinaux, nausées, vomissements, diarrhée ou simplement selles pâteuses. Mais ils n'ont pas persisté et ne se sont pas reproduit en cours de traitement. Ils sont d'ailleurs loin d'être la règle et la majorité des sujets ayant un foie sain, ne les présente pas. Quelques érythèmes arsenicaux bénins et rares : mais, en général, nous n'avons rien constaté de grave qui nous obligeât à suspendre le traitement, ou qui forçât le malade à arrêter ses occupations : il recevait son injection, mangeait comme à l'ordinaire, vivait, en somme, sa vie courante sans y rien changer. En somme une tolérance facile, tant locale que générale, une administration également facile : nous avons surtout pratiqué l'injection sous cutanée, ne voyant aucun avantage à la faire intramusculaire ou intra-veineuse ; l'injection est toujours très bien supportée, ne

déterminant aucune douleur ni aucune formation d'abcès : l'antisepsie banale suffit

Voyons, maintenant, les résultats que nous avons obtenus. Parmi les observations que nous avons recueillies, nous ne retiendrons que les cas qui ne peuvent pas prêter à confusion, où la syphilis a été sérologiquement dépistée.

Comme nous l'avons déjà fait, nous classerons ces cas en trois catégories :

1° les uns relèvent de méningite ;

2° d'autres sont des lésions myelo encéphaliques, les unes circonscrites, en foyer, les autres diffuses ;

3° les derniers sont des tabès.

Dans les premiers nous retiendrons, en particulier l'observation I, qui nous montre la guérison d'une diplopie chez une syphilitique avérée.

Dans l'observation III : ramollissement cérébral ; méningite syphilitique hémorragique, nous notons également une grosse amélioration.

S'il s'agit, non plus de méningite, mais de lésions circonscrites, comme telles d'apparition plus récente et contre lesquelles la thérapeutique est d'une efficacité plus marquée, nous obtenons des résultats plus significatifs : des hémiplésies, prises tout au début, il est vrai, ont été rapidement jugulées ; nous en avons un exemple net dans l'observation VI où le malade après 4 gr. 50 d'Acétylarsan, était complètement guéri cliniquement.

Sur des lésions diffuses, l'acétylarsan a une action

plus lente : leur date d'apparition plus ou moins ancienne limite l'action de toute thérapeutique : le processus dégénératif est déjà avancé : s'il n'est plus question de parler, dans ces cas, de guérison, il nous semble que l'on puisse lui accorder, en même temps qu'une certaine influence eutrophique, une amélioration appréciable des symptômes subjectifs.

Dans les cas de tabès où nous l'avons appliqué, nous croyons que l'acétylarsan a eu un rôle heureux. Il ne s'agit plus, dans le cas particulier, de se servir d'un médicament d'attaque ; les améliorations qu'il serait susceptible d'amener pouvant avoir leur contre-partie dans l'apparition d'accidents graves. Dans l'observations XVII, nous avons affaire à un sujet âgé auquel son état de santé interdit le néo, et chez qui le bismuth n'est plus possible : l'acétylarsan, qu'il supporte facilement, lui permet de suivre un traitement, sans que ses occupations en souffrent.

Et c'est par ce point, que l'acétylarsan a de l'importance et doit attirer l'attention. Nous n'avons pas la prétention de vouloir remplacer le néo, qui a fait ses preuves, pour lui substituer un autre dérivé arsenical qui n'a pas encore subi l'expérience des années. Mais, ce que nous avons voulu montrer, c'est que, tout en étant doué d'une toxicité moindre que celle des arsénobenzènes, il peut occuper, à côté de ceux-ci une place de premier plan. Son absence de réactions sur le liquide céphalo rachidien normal, son activité rapide sur les manifestations cytologiques, son pouvoir de fixation sur les centres nerveux, l'indiquent particulièrement dans le traitement de la syphilis nerveuse. En présence d'une maladie

à allure chronique, à évolution prolongée, il est utile d'avoir à sa disposition un produit dont l'administration et la tolérance sont également faciles, permettant un traitement continu, sans que le malade interrompe ses occupations. Il représente pour nous un médicament d'une haute portée pratique ; permettant de réaliser au mieux la méthode des doses petites et répétées, dont Sicard s'est fait le défenseur, il a, de plus, l'avantage de mettre l'arsénothérapie au service de tous les malades et à la portée de tous les praticiens.

CONCLUSIONS

I. — Le para oxy méta acétylamino-phényl-arsinate de diéthyl ammonium, ou Acétylarsan des Usines du Rhône, est un sel stable et défini qui s'emploie sous forme de solution à 23,6/100, renfermant 5 % d'arsenic.

II. — Il s'administre très facilement en injection sous cutanée ou intramusculaire. La tolérance locale est excellente. Vu la stabilité du sel, l'injection ne présente aucun danger et est très bien supportée.

III. — La rapidité de son élimination urinaire permet la répétition des hautes doses à intervalles rapprochés.

IV. — Il possède un neurotropisme faible, mais plus prononcé que le novarsénobenzène. Il ne provoque pas les phénomènes réactionnels dits de Jarish Herxheimier et ne détermine aucune poussée inflammatoire sur l'état du liquide céphalo rachidien. On n'observe pas de phénomènes congestifs, soit au niveau des lésions, soit du côté des centres nerveux. D'où le parti que l'on peut en tirer en Neurologie.

V. — Dans les syphilis nerveuses récentes, il nous a

donné de bons résultats : on doit lui faire une place importante à côté des arsénobenzènes, dont il est susceptible, en cas d'intolérance, de remplacer l'action thérapeutique.

VI. — Dans les syphilis nerveuses ayant constitué des lésions définitives, il nous a semblé qu'il exerçait une action favorable sur l'évolution de la maladie dont il peut améliorer les symptômes subjectifs.

VII. — Un traitement moyen comprend l'administration de 10 à 12 grammes d'Acétylarsan en 16 à 20 injections de 0,50 chacune. Mais la facile tolérance du médicament permet de prolonger et d'intensifier le traitement autant que l'exige l'état du malade et facilite ainsi l'administration de quantités considérables d'arsenic.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
Jean LÉPINE.

VU :

Le Président de thèse,
Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 18 novembre 1925.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDRY. — *Précis élémentaires des maladies vénériennes*. Paris, Ballière, 1922.
- BALZER et MOUNEYRAT. — *Traitement de la Syphilis par un nouveau dérivé arsenical : le benzo-sulfone-para-amino phénylarséniate de soude*. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1909.
- BARBAT (H.). — *Perméabilité des méninges à l'As dans la P. G. et le tabès*. Journal of the Med. Associat., vol. 70, n° 3, 19 janvier 1918, p. 147.
- BOUCHE. — *Du traitement de la Syphilis par l'Acétylarsan*. Thèse Médecine, Lyon, juin 1923.
- BRUHNS (C.) u. DITTRICH (H.). — *Dans quelle mesure l'As pénètre-t-il dans le liquide cérébro spinal et le cerveau après injection intra-rachidienne de salvarsan*. Deutsch. Med. Wochschr., 1923, p. 1082.
- CESTAN et RISER. — *Contribution à l'étude des dissociations des réactions du L. C. R. au cours de la Syphilis du Névrose*. Bulletin de l'Académie de Médecine, 7 février 1922, page 172.
- *Réactions de Wassermann et benjoin colloïdal provoquées dans le liquide céphalo rachidien*. Annales de Dermatologie, mars 23, page 145.
- *L'encéphalite syphilitique latente*. Annales des Maladies Vénériennes, juin 1923, page 417.

CHATELIER et LAURENTIER. — *Acétylarsan et liquide céphalo rachidien*. Bulletin de la Société Française de Dermatologie, novembre 1923, page 447.

EHRlich et HATA. — *La chimiothérapie expérimentale des spirilloles*, 1911. Traduction du Dr Emery. Maloine, édit.

FLEIG. — *Toxicité du Salvarsan*. Maloine, édit.

FORDYCE. — *Results of treatment of syphilis of the nervous system*. Brit. J. of Dermatology, vol. 36, p. 47, 1924.

FOURNEAU. — *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 9, sept. 1921.

FOURNEAU, NAVARRO MARTIN, M. et Mme TREFOUEL. — *Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiases et des spirilloles expérimentales*. Ann. de l'Institut Pasteur, n° 6, juin 1923, p. 251.

FOURNIER, L. GUÉNOT et SCHWARTZ. — *Premier résultat du traitement de la Syphilis par l'acide oxy aminophénylarsinique (sel de soude ou 189)*. Annales de l'Institut Pasteur, 1922, page 729.

FOURNIER. — *Les affections parasymphilitiques*, 1894.

— *Traitement de la Syphilis*, 1902.

GONNET. — *Encore un sujet nouveau : l'arsénobenzol et la Syphilis nerveuse*. Loire Médicale, nov. 22.

GOUGÉROT. — *Le traitement de la Syphilis en clientèle (Art. Syphilis nerveuse)*.

— *Etat actuel de l'arsénothérapie*. Journal Médical français, mars 1923, page 110.

HALOPEAU. — *L'atortyl dans la syphilis*.

LAURY. — *La méningo myélite syphilitique*. Th., Paris, 1894.

LAURENT (Ch.). — *Réflexions sur le traitement de la syphilis*. Loire Médicale, oct. 1922.

— *Les sels de bismuth et le traitement de la syphilis.*
Loire Médicale, 1922.

LÉPINE (J.). — *La neurobiologie moderne.* Journal de Médecine de Lyon, 19, 1920.

LEREDDE. — *La nature syphilitique et la curabilité du tabès et de la P. G.,* 1903.

— *La question des doses d'arsénobenzènes et le traitement de la Syphilis ancienne au sujet d'un cas de tabès.* Bulletin de la Société Française de Dermatologie, 14 juin 1923.

— *Paralysie générale traitée par le novarsénobenzol. Réaction de Herzheimer.* Bulletin de la Société Française de Dermatologie, décembre 1923.

LEVADITI et NAVARRO MARTIN. — *Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190), administré par la voie digestive dans la Syphilis.* Annales Institut Pasteur, 1922.

LÉVY BING et FERROUD. — *Sur l'élimination urinaire de certains composés arsénicaux.* Annales des Maladies Vénériennes, février 1923.

MAHOUX. — *Le traitement de la Syphilis par l'Acétylarsan.* Thèse Médecine, Toulouse, mai 1923.

MARIE et LEVADITI. — *La pluralité des virus syphilitiques.* Presse Médicale, 15 septembre 1920.

MATHIEU. — *Revue Médicale de l'Est,* 1922.

MEHRTENSAND MAC ARTHUR. — *Therapy of neurosyphilis judged by As penetration of meninges.* Archiv. of neurol. a. psych., 1919, p. 369.

MOUNEYRAT. — *Journal de Méd. Int.,* 10 octobre 1910.

MILIAN. — *Revue Neurologique,* 1920, 1921, 1922.

— *Le traitement de l'hémiplégie syphilitique.* Paris Méd., 3 mars 1923.

MOTT. — *Modern Methods of diagnosis and treatment of syphilis of nervous system.* Lancet, 6 janvier 1923, page 1.

POMARET et M. BLOCH. — *L'élimination des arsénobenzols.* La Médecine, n° 2, nov. 1920, page 123.

— *De l'activité spirillicide comparée de divers groupes de médicaments antisyphilitiques ; détermination expérimentale de cette activité.* II^e Congrès de Dermatologie et de Vénérologie de langue française, Strasbourg, 25-27 juillet 23.

PURVES STEWART. — *Treatment of neurosyphilis.* British med. J., oct. 22, page 621.

RAYMOND. — *Revue Neurologique*, 1920, 21, 22, 23.

RIDDÖCH. — *Diagnosis and treatment of cerebral syphilis.* Lancet, 7 juillet 23, p. 1.

SACHS. — *La vérité sur les injections intra rachidiennes dans la Syphilis nerveuse.* The journal of the American med. assoc., sept. 1917.

SCHWAB. — *Syphilis of nervous system.* Southern. med. J. avril 22, page 254.

SESARY. — *La pathogénie des affections nerveuses parasymphilitiques, et la doctrine du virus neurotrope.* Revue Neurologique, av. 1923.

SILVESTRE. — *Etude clinique et anatomo pathologique de l'hémiplégie syphilitique précoce.* Annales des Maladies Vénériennes, fév. 22, p. 81.

SIMON COUEZ. — *Comment manier les arsénicaux ? Méthode des injections espacées et progressives, et méthode de l'imprégnation continue.* Bruxelles Méd., février 23.

SICARD. — *A propos du traitement de la Syphilis nerveuse chronique par les arsénicaux.* Médecine 1923.

— Presse Médicale, 1920.

— *Discussion à la Société de Neurologie : les différents traitements de la Syphilis nerveuse.* Juillet 1920.

SOLOMON. — *The Treatment of neurosyphilis*. J. of the American med. Association, 24 novembre 23.

TARGAVLA. — *Note sur l'action du traitement de la Paralysie générale par les arsénicaux*. Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 4 mai 23.

THORAL. — *Recherches sur la fixation et l'élimination de l'Acétylarsan*. Th., pharm., Lyon, 1925.

WILMOTT. — *Syphilis of nervous system*. Kenuncky med. J., janvier 22.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — La syphilis nerveuse et son traitement..	13
CHAPITRE II. — L'arsenic dans la syphilis.....	23
CHAPITRE III. — Observations.....	41
CHAPITRE IV. — Discussion	59
CONCLUSIONS	64
BIBLIOGRAPHIE	66

